

**Etude expérimentale
de trois nouveaux anti-parkinsoniens,
le Disipal, l'Aturbane et l'Akineton,
en fonction de leurs effets anti-cholinergiques**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alireza Parviz ALA
—
D'IRAN

THÈSE N° 2586

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR : ED. FROMMEL

**Etude expérimentale
de trois nouveaux anti-parkinsoniens,
le Disipal, l'Aturbane et l'Akineton,
en fonction de leurs effets anti-cholinergiques**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alireza Parviz ALA
D'IRAN

THÈSE N° 2586



GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur Ed. Frommel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui sont énoncées.

Genève, le 3 juillet 1958.

Le Doyen : Eric MARTIN.

Thèse No 2586.

Nous remercions Monsieur le Professeur Ed. Frommel, Directeur de l'Institut de Thérapeutique de la Faculté de Médecine, de nous avoir inspiré le sujet de cette thèse et procuré le matériel expérimental.

Nos remerciements vont également aux collaborateurs de l'institut qui ont mené à bien l'expérimentation, tout particulièrement à Monsieur le Docteur C. Fleury, chef des travaux et Monsieur L. Strassberger, ainsi qu'à Mesdemoiselles Y. Ginskey et M. Béguin, laborantines.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552305_0073

INTRODUCTION

Plusieurs médications anti-parkinsoniennes ont vu le jour depuis quelques mois. Une littérature clinique en a prouvé l'excellence. L'appréciation des cliniciens n'est pas de notre ressort et c'est en tant qu'expérimentateurs que nous désirons préciser quelques points de la pharmacodynamie de ces nouvelles synthèses.

L'expérimentation de la médication anti-parkinsonienne bénéficie, à l'heure actuelle, d'une méthode de routine qui simplifie grandement son étude. Everett, en 1956, (1) a synthétisé un corps : la Trémorine, le 1,4-di-pyrrolidino-2-butyne, qui a la propriété de provoquer chez l'animal d'expérience un syndrome du type parkinsonien. L'animal d'expérience, auquel on a administré de la Trémorine, présente un tremblement spontané d'une grande intensité et qui prédomine à l'extrémité céphalique. Ce trémor en salves s'arrête par instants, laissant apparaître comme phénomène sous-jacent une rigidité musculaire semblable à celle que l'on observe chez le malade atteint de parkinsonisme. Outre ces deux manifestations, l'animal salive abondamment, pleure et défèque.

La Trémorine reproduit chez l'animal un syndrome pseudo-parkinsonien, dont la pathogénie, cependant, diffère essentiellement de celle de la maladie clinique.

En effet, le syndrome trémorinique apparaît chez l'animal décérébré, témoignant par ce fait même de la disparité qui existe apparemment entre une pharmacodynamie périphérique et l'étiologie diencéphalique de la maladie de Parkinson. En réalité, l'animal décérébré conserve ses formations réticulées basales et ces formations jouent un rôle primordial dans la pathogénie de la maladie de Parkinson. L'on peut donc penser que l'effet de la Trémorine est central. Bijlsma (2) a depuis confirmé entièrement les recherches d'Everett et tout particulièrement le fait que seule la médication anti-parkinsonienne est capable de neutraliser le syndrome trémorinique.

La technique d'Everett se trouve donc être supérieure à celle de Bovet et Longo (3), qui a pour base la neutralisation du tremble-

ment nicotinique par certain médicaments anti-parkinsoniens, mais pas par tous (Atropine). La grande simplification introduite en expérimentation depuis la découverte de la Trémorine permet un jugement presque instantané sur la puissance et la durée d'un médicament anti-parkinsonien. C'est donc à cette méthode que nous nous référons, méthode qui, d'ailleurs, est à l'étude depuis plus d'une année à l'Institut de Thérapeutique expérimentale de Genève.

TECHNIQUE

Everett et ses collaborateurs recourent à l'observation directe de l'animal injecté de Trémorine. Les doses qu'administrent ces expérimentateurs sont les suivantes (communication personnelle au Professeur Frommel) :

Chien :	5 mg./kg. i. p. ou s. c.
Souris :	20 mg./kg. i. p. ou s. c.
Singe :	5 mg./kg. i. p. ou s. c.

L'observateur prend note de la durée de l'effet de la Trémorine quant au tremblement, à la soudure musculaire et à l'hypercrinie vagale. Nous avons eu recours à cette même observation sur les lots de souris auxquelles nous administrons per os la substance anti-parkinsonienne et auxquelles nous injectons 20 mg./kg. de Trémorine par voie s. c.

Comme les observateurs susmentionnés, nous notons l'intensité du tremblement, sa diminution ou sa disparition par +, $\pm$ et 0. La même notation est pratiquée pour la salivation de l'animal. La durée de l'observation est de deux heures et les résultats sont transcrits sur fiches spéciales, à la trentième, à la soixantième et à la cent-vingtième minute.

Notons, en outre, que chez la souris injectée de Trémorine seulement, le syndrome parkinsonien apparaît entre la dixième et la vingtième minute et peut durer plus de trois heures. A la suite de ce syndrome toxique, l'animal paraît fatigué et amorphe. Nous avons complété cette observation par une technique graphique capable de nous donner une analyse plus détaillée du tremblement

et de la rigidité (4). A cet effet, nous posons la souris trémorinisée sur une capsule de Marey, dont le plancher est constitué par une membrane très fine de caoutchouc. Le déplacement de l'animal transmet les variations volumétriques à une capsule piezo-électrique de quartz (Sanborn) qui est, elle-même, reliée à un amplificateur du type polyvisio à aiguilles d'inscription thermo-électrique.

Cette technique nous permet d'analyser plus purement la fréquence, l'amplitude du trémor et de noter l'effet sur la soudure musculaire par l'inscription d'une ligne iso-électrique.

Amirani (4) a consacré sa thèse de dissertation à la description exacte de l'appareillage dont on retrouvera également un sommaire dans le travail de Frommel et Fleury (6). Nourbakhche (5) a publié dans sa thèse les résultats sous forme iconographique qu'il obtient avec la médication anti-parkinsonienne classique.

Nous reprenons nous-mêmes l'étude de trois anti-parkinsoniens modernes, le Disipal, l'Aturbane et l'Akineton, en nous servant de la technique susmentionnée et en y ajoutant encore les données indispensables de la pharmacodynamie neuro-végétative de ces trois anti-parkinsoniens.

Ces données sont celles de la puissance anti-cholinergique, anti-histaminique et papavérinique de nos trois médicaments.

La technique qui fixe ces données est celle classique de l'effet d'un médicament sur la contraction du muscle iléal du cobaye par l'acétycholine, l'histamine et le chlorure de Baryum. L'expérimenteur travaille avec un appareil d'une extrême sensibilité, à l'isothermie et avec des solutions diluées croissantes et décroissantes de la médication anti-parkinsonienne mises directement en présence du muscle lors du test cholinergique histaminique et au chlorure de Baryum. Le contact du médicament est de trois minutes et le pourcentage de l'inhibition de la contraction musculaire mesure la puissance du médicament. Ces épreuves doivent être faites par un personnel routinier de cette technique et s'expriment par des moyennes de trois expériences par point. La confrontation de la dose capable d'inhiber le syndrome trémorinique avec la puissance anti-cholinergique anti-histaminique et papavérinique du médicament nous donne des renseignements précieux sur le mécanisme d'action de ces médicaments.

Des études faites depuis deux ans à l'Institut de Thérapeutique de Genève (6) ont montré d'ailleurs que c'est le facteur anti-cholinergique qui est prédominant dans son effet anti-trémorinique.

Gaillard (7) a consacré sa thèse d'habilitation au problème particulier des relations qui peuvent exister entre des effets anti-cholinergiques, anti-histaminiques et papavériniques, ainsi qu'à l'interprétation de la puissance de ces dits médicaments.

Notre tâche n'ira pas jusqu'à cette discussion, mais apporte le matériel propre à ceux que cette question peut intéresser.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

I. — LE DISIPAL (8, 9, 10)

Le Disipal est le chlorhydrate de β -diméthyl-aminoéthyl-2-méthylbenzyléthyléther, il s'apparente donc à l'anti-histaminique bien connu, le Benadryl. En effet, des essais de substitution dans le groupe benzyléther ont montré, de façon inattendue, que l'introduction d'un groupe méthyle en position ortho entraîne un net accroissement de l'action anti-cholinergique, en même temps qu'une réduction importante de l'action anti-histaminique. La toxicité de ce médicament en DL 50, chez la souris, est approximativement de 200 mg./kg. par voie s. c. et de 25 mg./kg. par voie intraveineuse. En clinique, les posologies varient entre 100 et 250 mg./kg. par jour.

Nous donnons sous forme de tablelle la puissance de ce médicament envers l'acéticholine, l'histamine et le chlorure de Baryum à l'examen de l'iléon isolé du cobaye.

Organes isolés

Acétylcholine		Histamine		Chlorure de Baryum	
concentration	inhibition	concentration	inhibition	concentration	inhibition
	%		%		%
10^{-6}	= 100	2×10^{-6}	= 100	5×10^{-6}	= 100
5×10^{-7}	= 85	10^{-6}	= 97	2×10^{-6}	= 87
10^{-7}	= 73	10^{-7}	= 50	10^{-6}	= 89
10^{-8}	= 30	10^{-8}	= 13	10^{-7}	= 31
10^{-9}	= 13			10^{-6}	= 0

Ce tableau nous montre que le Disipal est une médication fortement atropinique (Atropine : 2×10^{-10} = 100 %, 2×10^{-8} = 95 %), peu anti-histaminique et papavérinique (Papavérine : 5×10^{-7} = 100 %, 5×10^{-6} = 95 %).

Effet de l'administration de doses de 10 et 15 mg./kg. per os de Disipal chez la souris injectée de 20 mg./kg. s. c. de Trémorine :

	30'		60'		120'	
	tremblement	salive	tremblement	salive	tremblement	salive
10 mg./kg.	0	0	0	+	±	0
per os	±	0	+	0	±	0
	0	0	0	+	0	+
15 mg./kg.	0	0	±	0	0	0
per os	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0

Vérification électropneumographique

Nous donnons ci-contre l'électropneumogramme de la souris témoin injectée par voie s. c. de Trémorine seulement.

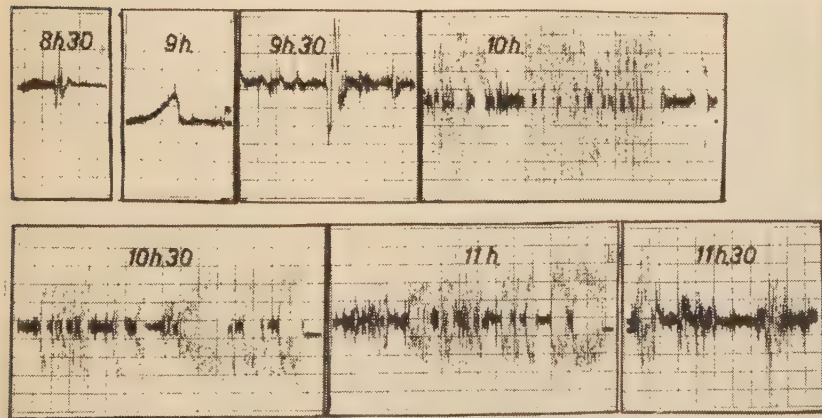


Fig. 1.

Et l'électropneumogramme de la souris traitée par 15 mg./kg. de Disipal, trémorinisée à 20 mg./kg. s. c.

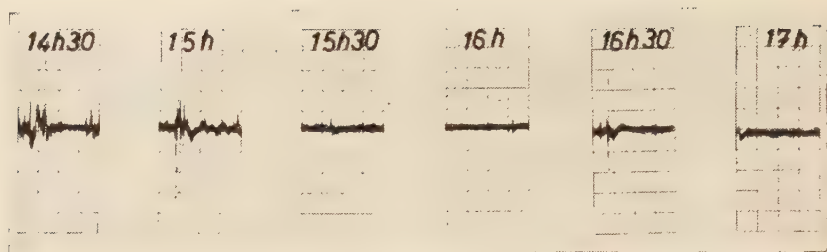


Fig. 2

II. — L'ATURBANE (11, 12, 13)

L'Aturbane est le chlorhydrate de l'imide α -phényl- α -(diéthyl-aminoéthyl) glutarique, qui s'apparente au Doridène. Au point de vue pharmacodynamique, l'Aturbane est cité comme possédant un puissant effet anti-cholinergique. Il est prescrit sous forme de comprimés à 5 mg. ; la dose quotidienne varie d'ordinaire entre 10 et 20 mg répartie entre 2 et 4 doses simples. Une abondante littérature clinique confirme déjà le succès de cette médication nouvelle.

Nous donnons également sous forme de tablelle la puissance anti-cholinergique, anti-histaminique et papavérinique de l'Aturbane

Organes isolés

Acétylcholine concentration	inhibition %	Histamine concentration	inhibition %	Chlorure de Baryum. concentration	inhibition %
5×10^{-7}	= 100	10^{-4}	= 22	2×10^{-5}	= 100
2×10^{-7}	= 94	10^{-5}	= 12	10^{-5}	= 84
10^{-7}	= 82	10^{-6}	= 9	10^{-6}	= 20
5×10^{-8}	= 41	10^{-7}	= 8	10^{-7}	= 3
10^{-8}	= 6	10^{-8}	= 0		

Cette lecture nous montre que l'Aturbane n'a pratiquement qu'une vertu anti-cholinergique qui est, cependant, inférieure à celle de l'Atropine.

Effet de l'administration d'une dose de 5 mg./kg. per os d'Aturbane base (= 5,6 mg./kg. sur le syndrome trémorinique de la souris injectée de 20 mg./kg. s. c. de Trémorine :

	30'		60'		120'	
	tremblement	salive	tremblement	salive	tremblement	salive
5 mg./m.	+	0	+	0	+	0
per os	+	0	+	0	±	0
	+	±	+	0	±	0

La dose de 5 mg. est donc insuffisante et nous optons pour le contrôle électropneumographique à une dose de 10 mg./kg. per os.

Résultat des contrôles électropneumographiques chez la souris trémorinisée à 20 mg./kg. s. c. à laquelle on administre 10 mg./kg per os de base.

La protection est totale, mais la souris est agitée, comme le montre la bande électropneumographique suivante.

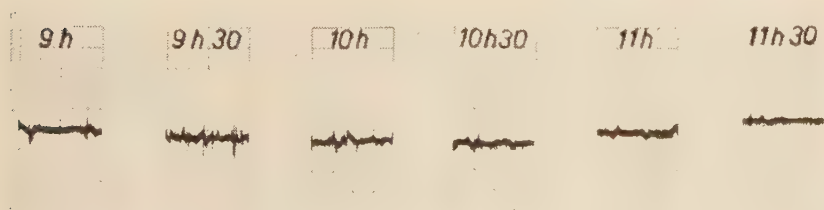


Fig. 3

Electropneumogramme Aturbane 10 mg./kg. base
per os souris Trémorine 20 mg. s. c.

DL50 per os souris : 1200 mg./kg. (communiqué par Ciba)

III. — L'AKINETON (14)

L'Akineton est le 3-Piperidino-1-phényl-1-bicyclo-héptényl-propanol-1). Il s'administre à la dose de 0,002 gr. de chlorhydrate et sa posologie varie de 2 demi-tablettes à une tablette trois fois par jour.

Comme pour les autres médicaments, une abondante littérature clinique illustre les succès de ce médicament. Sa toxicité est faible, elle est chez la souris DL50 345 mg./kg. per os, 195 mg./kg. s. c. et 56 mg./kg. i. v. (communiqué par Knoll).

Nous donnons sous forme de tablelle la puissance anti-cholinergique, anti-histaminique et papavérinique.

Organes isolés

Acétycholine		Histamine		Chlorure de Baryum	
concentration	inhibition %	concentration	inhibition %	concentration	inhibition %
2	$10^{-7} = 100$		$10^{-4} = 100$		$10^{-4} = 100$
	$10^{-7} = 90$	5	$10^{-5} = 98$	5	$10^{-5} = 98$
5	$10^{-8} = 75$		$10^{-5} = 84$		$10^{-5} = 59$
	$10^{-7} = 74$		$10^{-6} = 48$		$10^{-6} = 14$
	$10^{-9} = 35$		$10^{-7} = 20$		$10^{-7} = 1$
	$10^{-10} = 8$		$10^{-8} = 1$		

L'Akineton se révèle être également une substance atropinique et de peu effet sur l'histamine ou la contraction provoquée par le chlorure de Baryum.

Effet de l'administration d'une dose de 10 mg. kg. per os d'Akineton chez la souris injectée par voies s. c. de 20 mg./kg. de Trémorine :

	30'		60'		120'	
	tremblement	salive	tremblement	salive	tremblement	salive
10 mg./kg.	0	0	0	0	0	0
per os	0	0	±	0	±	+
	0	0	0	0	0	0
20 mg./kg.	0	0	0	0	0	0
per os	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	±	0

Contrôle électropneumographique de la souris traitée par 15 mg./kg. d'Akinton et injectée de 20 mg. s. c. de Trémorine.

Les animaux ne sont, à cette dose, que partiellement ou tardivement protégés, comme le montrent les bandes électropneumographiques suivantes :

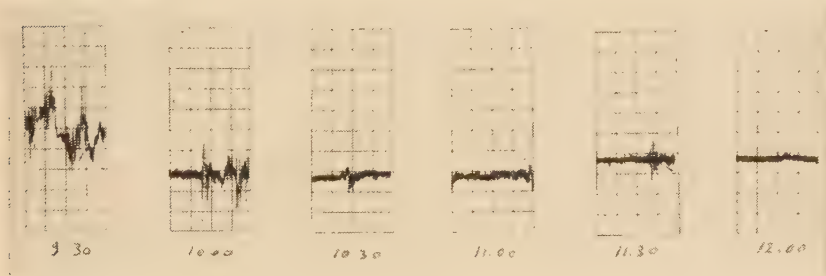


Fig. 4

Electropneumogramme d'une souris traitée par 15 mg. per os d'Akinton et injectée de 20 mg./kg s. c. de Trémorine.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Nous avons déjà dit que le facteur anti-cholinergique était à la base de l'action anti-trémorinique et anti-parkinsonienne.

L'étude expérimentale du Dispal, de l'Aturbane et de l'Akinton confirme cette opinion par le fait que ces trois médicaments n'ont pratiquement de valeur que par leur effet atropinique. C'est d'ailleurs cette particularité qui nous a fait choisir ces trois synthèses, parce qu'elles démontrent, plus que toute discussion théorique, le bien-fondé de notre opinion.

Quant à savoir comment les troubles extra-pyramidaux peuvent être influencés par une médication atropinique, nous n'en voyons pas encore d'explication valable, si ce n'est d'admettre qu'il existe des relations étroites entre système extra-pyramidal et les noyaux basaux, tantôt frénateurs, tantôt excitateurs.

Notre étude ne comporte par ailleurs aucun jugement de valeur des trois médicaments, car nous ne sommes pas intéressés à une étude de pharmacodynamie clinique.

Notre seul but était de mettre en valeur la fonction anti-cholinergique de la médication anti-trémorinique et anti-parkinsonienne. Pour porter un jugement de valeur, nos expériences sont insuffisantes, car outre la recherche de la dose exacte anti-trémorinique, qui n'est pas poussée, il y a tout le problème de la marge de sécurité toxique et surtout l'étude de manifestations secondaires qui ne peuvent se faire, elles, qu'en clinique. Notre thèse ne prétend donc pas autre chose que démontrer que l'action atropinique de la médication anti-parkinsonienne joue un rôle primordial.

LITTERATURE EXPERIMENTALE

1. EVERETT G. M. A. study of tremor and the parkinson-like syndrome produced by 1.4-di-pyrrolidino-2-butyne « Tremorine ». 20me Congrès International de Physiologie, Bruxelles 1956, p. 251. Nature 1956, 177, 1238. Science 1956, 124, 79.
2. BIJLSMA U. G. Pharmacodynamics of drugs in the treatment of Parkinson's disease C. R., 5me Congrès International de Thérapeutique. Utrecht 1957, p. 37.
3. BOVET D. and LONGO V. G. The action on nicotine - induced tremors of substances effective in parkinsonism. Journal of pharmac. experimental Therap., 1951, 102, 22-30.
4. AMIRANI M. H. Inscription électro-pneumatique des effets de la Trémorine sur la souris. Thèse Doct. méd. No 2569, Genève, 1958.
5. NOURBAKHCHÉ A. Atlas des effets de quelques médications classiques anti-parkinsoniennes sur le tremblement provoqué par la Trémorine sur la souris. Thèse Doct, méd. No 2568, Genève, 1958.
6. FROMMEL E. et FLEURY C. De la puissance et de la marge de sécurité de la médication anti-parkinsonienne classique. Schweiz. Med. Wschr. No 78 (1958) (sous presse).
7. GAILLAND L. A. Physiopathologie de la maladie de Parkinson. Vérification pharmacodynamique. Thèse Doct méd., Genève (sous presse).
8. DOSHAY L. J. and CONSTABLE K. Treatment of paralysis agitans with Orphenadrine hydrochloride. Journal of American Medical Association, 1957, 163, (tiré à part).

9. ERNSTING W. Le traitement du syndrome de Parkinson par le Disipal (BS 5930). Tiré à part de N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h Brocades-Stheeman et Pharmacia, Amsterdam.
10. GILLHESPY R. O. et RATCLIFFE A. O. Le traitement du parkinsonisme avec un nouveau composé BS 5930. Tiré à part de N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h Brocades-Stheeman et Pharmacia, Amsterdam.
11. GROSS F., HOFFMANN K., KEBRLE J. und TRIPOD J. Konstitution, Wirkung und biologischer Abbau von Glutarimiden, Verh. Naturf. Ges. Basel, 1956, 67, 479-499.
12. TAGMANN E., SURY E. et HOFFMANN K. Ueber in 3-Stellungsbasisch Substituierte-Derivate, Pyrrolidin-, Piperidin- und Hexamethylenimin. Helvet. Chem. Acta, 1952, 35, 1235-1248.
13. WENZELL D. G. et EMICK G. H. Antipasmodic and related pharmacological actions of some γ -Aryl-propyl-amines. Journal American Pharmaceutical Association (Sc. Ed.), 1956, 45, 414-417.
14. HAAS H. und KLAVELN W. Ueber 3-piperidino-1-phenyl-1-bicyclo-heptenyl-propanol. Arch. exp. Path. und Pharmacol., 1955, 226, 18-75.

